

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2002-517269
(P2002-517269A)

(43)公表日 平成14年6月18日(2002.6.18)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 B	3/14	A 6 1 B	3/14
	3/12		3/12
			Z
			M
			E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁)

(21)出願番号 特願2000-552962(P2000-552962)
(86) (22)出願日 平成11年6月7日(1999.6.7)
(85)翻訳文提出日 平成12年12月8日(2000.12.8)
(86)国際出願番号 P C T / I L 9 9 / 0 0 3 0 3
(87)国際公開番号 W O 9 9 / 6 3 8 8 2
(87)国際公開日 平成11年12月16日(1999.12.16)
(31)優先権主張番号 1 2 4 8 1 4
(32)優先日 平成10年6月8日(1998.6.8)
(33)優先権主張国 イスラエル (I L)

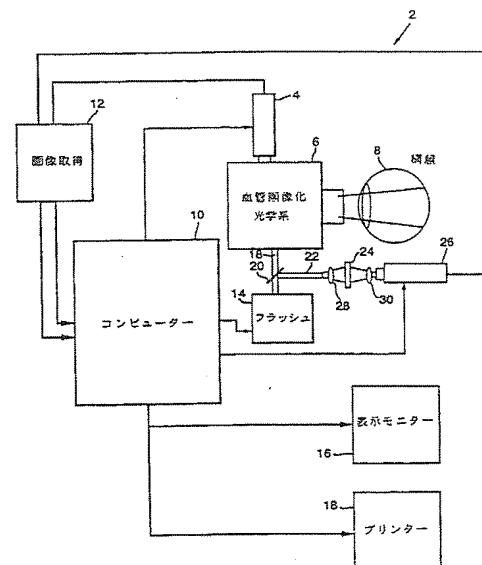
(71)出願人 グリンヴァルド, アミラム
イスラエル リホヴォット 76100 ミオ
ノット ウィックス 1 ワイズマン イ
ンスティチュート オブ サイエンス
(72)発明者 グリンヴァルド, アミラム
イスラエル リホヴォット 76100 ミオ
ノット ウィックス 1 ワイズマン イ
ンスティチュート オブ サイエンス
(72)発明者 ネルソン, ダリン
イスラエル リホヴォット 76285 メル
ツァー ストリート 1/15
(74)代理人 弁理士 遠山 勉 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血管中の個々の赤血球の動きの画像化および分析

(57)【要約】

本発明は、血管中の個々の赤血球の動きを直接画像化し、分析するためのシステムであって、少なくとも2つのフレームを製作するための少なくとも1つの同一赤血球の少なくとも1対の画像であって、各々は予め設定された時間でのフレームの各々における赤血球の位置のアナログ又はデジタル画像を表す画像を、予め設定された時間間隔内に取得するための画像化手段(4、26)と、機械読取り可能な形式でアナログ又はデジタル画像を収集および保存するための画像取得手段(12)と、そして少なくとも2つのフレームを処理するための、ならびに血管中の赤血球の動きを分析するための画像化手段および画像取得手段の操作を制御するためのコンピューター(10)とを含むシステムを提供する。血管中の個々の赤血球の移動を直接画像化し、分析するための方法も又提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 血管中の個々の赤血球の動きを直接画像化し、分析するためのシステムであって、

少なくとも2つのフレームを製作するための少なくとも1つの同一赤血球の少なくとも1対の画像であって、各々は予め設定された時間での前記フレームの各々における前記赤血球の位置のアナログ又はデジタル画像を表す画像を、予め設定された時間間隔内に取得するための画像化手段と、

機械読取り可能な形式でアナログ又はデジタル画像を収集および保存するための画像取得手段と、及び

前記少なくとも2つのフレームを処理するための、及び前記血管中の前記赤血球の動きを分析するための前記画像化手段および前記画像取得手段の操作を制御するためのコンピューターとを含むシステム。

【請求項2】 前記画像化手段は、網膜画像化光学系を含む請求項1記載のシステム。

【請求項3】 前記画像化手段は、CCDカメラを含む請求項1記載のシステム。

【請求項4】 前記赤血球をそれらが画像化される時に照明するためのコンピューター制御フラッシュをさらに含む請求項1記載のシステム。

【請求項5】 前記コンピューター制御フラッシュは、前記CCDカメラと一緒に操作する前記網膜画像化光学系により画像化され且つ検出される網膜赤血球の動作に対して十分強い光である2つのほぼ同一のフラッシュを伝達するための手段であって、5～100ミリ秒の時間間隔内で光の前記フラッシュの両方をさらに伝達し得る手段を含む前記請求項のいずれかに記載のシステム。

【請求項6】 逐次画像化中の赤血球の照明の変動を検出するための光学集光装置をさらに含む請求項1記載のシステム。

【請求項7】 取得画像および処理画像を表示するため、及び血管中の前記赤血球の動きの相互作用分析のために前記コンピューターに接続されるモニターをさらに含む請求項1記載のシステム。

【請求項8】 取得および処理画像をプリントするためのプリンターをさらに含む請求項1記載のシステム。

【請求項9】 血管中の個々の赤血球の動きを直接画像化し、分析するための方法であって、

少なくとも2つのフレームを製作するための少なくとも1つの同一赤血球の少なくとも1対の画像であって、各々は予め設定された時間での前記フレームの各々における前記赤血球の位置のアナログ又はデジタル画像を表す画像を、予め設定された時間間隔内に取得することと、

機械読取り可能な形式でアナログ又はデジタル画像を収集および保存して、前記画像をコンピューターに適用して処理を促進することと、

前記少なくとも2つのフレームに関して画像差分分析を実施して、前記赤血球の動きから生じる動作信号を確定することと、そして

前記血管中の前記赤血球の動きの定量的測定値を出すこととを含む方法。

【請求項10】 前記時間間隔は、5～100ミリ秒である請求項9記載の方法。

【請求項11】 複数のフレームを一緒にして平均してバックグラウンドブランクを構築し、そして前記少なくとも2つのフレームの各々から前記バックグラウンドブランクを差し引くことにより前記画像差分分析が実施される請求項9記載の方法。

【請求項12】 前記赤血球を保有する血管の動きを補正するための前記画像各々の全体的アライメントの予備ステップをさらに含む請求項9記載の方法。

【請求項13】 前記フレーム間の照明小変動を補正するための前記フレームの画像明度の標準化の予備ステップをさらに含む請求項9記載の方法。

【請求項14】 前記フレームの取得時に前記血管を照明することをさらに含む請求項9記載の方法。

【請求項15】 前記画像および前記画像差分分析から生じる動作信号により製作される画像を表示して、それらの相互作用分析を可能にするステップをさらに含む請求項9記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[技術分野]

本発明は、血管中の個々の赤血球の動きを画像化し、分析するためのシステムおよび方法に関する。本発明のシステムおよび方法は、網膜中の赤血球の動き又は視神経の頭部を画像化しならびに分析して、血流の測定を容易にするのに特に有用である。

【0002】

[発明の背景]

網膜血管関連疾患は、世界的に、盲目の主因の1つである。これらの疾患の多くは、進行性であり且つ治療可能である。したがって、それらの早期検出は、非常に望ましい。診断は、しばしば、網膜血流に伴う問題の結果として網膜に生じ得る多数の明白な構造的変化に基づいて成される。これらの例としては、新血管形成（先在血管を通る流れの低減を埋め合わせようとする場合の新規血管の増殖）、綿一羊毛パッチ（神経線維軸索原形質輸送ができない領域）、ならびに結局のところの網膜神経線維の変性が挙げられる。一度観察されると、これらのおよびその他の現象を用いて網膜血管性疾患が診断され、そしてさらなる変性を軽減するための治療が開始され得る。しかし、このような問題を早期に、可能であれば、不可逆的損傷が起こる前に検出することが望ましい。

【0003】

前記の理由のために、網膜血流の速度、すなわちその後のより重篤な問題が起こる前の低減を測定することによる網膜血管問題の診断方法を開発することに、注意が集められてきた。迅速、定量的且つできるだけ非侵襲性であることが、このような方法にとっては望ましい。例えばフィルム写真フルオレセインおよびインドシアニングリーン（ICG）血管造影は、網膜血流を査定するために一般的に用いられる技法である。しかしながら、蛍光血管造影は、相対的に長い手順（例えば1時間以上）を要し且つ定量的でなく、このことが患者の試験結果を容易に比較し得るデータベースの収集を妨げる。フルオレセインおよびICG血管造影は、不快な、危険でさえある副作用を有し得る。したがって疾患のその他の

徴候が明らかに示される場合にのみ投与され得る手法である血流中への蛍光化合物の大きな巨丸剤の注入を要する。さらに、1回の注入では片眼のみが注意深く追跡検査され得る。この技法の改善は、米国特許第5,394,199号および第5,437,274号に記載されているように血流結果の定量化を改善したが、しかし侵襲性という欠点はそのままであり、米国特許第5,394,199号の場合のように、依然として片眼のみの限定的観察が成される。

【0004】

もう一つの、さらに古い網膜血流測定方法は、米国特許第4,142,796号に開示されており、レーザードップラーシフト効果を用いて単一点での流量を検出する。この技法は、標的（すなわち血球）の動きのために、コヒーレント光源から検出器に反射し戻される光の周波数の変化によっている。しかしながら、この方法は、血流の全体的パターンを明示せず、したがって限定された情報を提供するだけである。米国特許第5,640,963号および第5,620,000号に開示されたこの方法のさらに最近の改善は、レーザー光線を動かして、つまり関心のある領域を走査して、二次元画像を作製するための手段を提供する。しかしながら、この技法の使用は、部分的には、血流量の間接的測定を用い、測定値の不確かな変動性を伴うという理由のために、眼科学者の間では広範には容認されていない。

【0005】

米国特許第4,950,070号および第5,090,799号に記載されたレーザースペckルフローグラフィも、網膜血流を測定するための手段として示唆された。この技法は、小領域におけるレーザー光線からの反射光の変動を分析して、血液がその領域を流れて流れる速度を確定する。走査式レーザードップラー画像化の場合と同様に、この技法は間接法を用いて、得られた信号から流れの速度を推定する。

【0006】

前記の技法はともに、レーザー、網膜表面でレーザーを走査するための装置および基礎眼底カメラよりすぐれた有意数の付加的検出光学系の使用を要する。

【0007】

別の群のドップラー効果ベースのシステムは米国特許第5,701,898号に記載されており、流量を確定するためには、光周波数というよりも、超音波周波数のシフトによっている。しかしながら、結果の解釈が難しいと考えている眼科医もあり、いくつかの他の技法と同様に十分に分離された画像を生じない。

【0008】

前記の技法のすべての共通の欠点は、それらが何れも多く多くの部位の個々の赤血球の可視化を可能にしないという点である。網膜流は異なる血管間で異質であるため、一定期間にわたって重要な診断情報を逸するおそれがある。

【0009】

網膜血流の測定のためにより直接的方法の開発に際しての本分野の関心、ならびにその重要性はさらに、Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol. 39, pp.407-415 (February 1998) に発表された技法により説明される。この技法は、局所血流および個々の赤血球の直接画像化の手段の成功例であるが、それでも、それは非常に侵襲的で、眼の外科的切開とその後の眼内内視鏡の導入を要する。したがって、その最終的な臨床的有用性は非常に制限される。

【0010】

このように、非侵襲的に、定量的に且つ迅速に血管中の血流の速度を測定し得る、そして患者に常用するための医療従事者の間の一般的容認を見出すのに十分に、解釈が分かり易い診断装置が必要とされている。

【0011】

[発明の要約]

血管中の血流量を直接且つ非侵襲的に測定するためのシステムおよび方法を提供することは、本発明の広範な目的である。

【0012】

血流中の個々の赤血球の動作を検出することにより、血管中の血流量を直接的且つ非侵襲的に測定するための方法を提供することは、本発明のさらなる目的である。

【0013】

本発明のさらに別の目的は、血流中の個々の赤血球の画像反射率の変化を検出

し、そして流れの速度を確定することにより血流量を直接的、非侵襲的に測定するための方法を提供することである。

【0014】

本発明によれば、血管中の個々の赤血球の動きを直接画像化し、分析するためのシステムであって、少なくとも2つのフレームを製作するための少なくとも1つの同一赤血球の少なくとも1対の画像であって、各々は予め設定された時間での前記のフレームの各々における前記の赤血球の位置のアナログ又はデジタル画像を表す画像を、予め設定された時間間隔内に取得するための画像化手段と、機械読取り可能な形式で前記アナログ又はデジタル画像を収集および保存するためのフレーム取得手段と、及び前記の少なくとも2つのフレームを処理するための、及び血管中の前記の赤血球の動きを分析するための前記画像化手段および前記フレーム取得手段の操作を制御するためのコンピューターとを含むシステムが提供される。

【0015】

本発明はさらに、血管中の個々の赤血球の動きを直接画像化し、分析するための方法であって、少なくとも2つのフレームを製作するための少なくとも1つの同一赤血球の少なくとも1対の画像であって、各々は予め設定された時間での前記のフレームの各々における前記の赤血球の位置のアナログ又はデジタル画像を表す画像を、予め設定された時間間隔内に取得することと、機械読取り可能な形式で前記のアナログ又はデジタル画像を収集および保存して、前記の画像をコンピューターに適用して処理を促進することと、前記の少なくとも2つのフレームに関して画像差分析を実施して、前記の赤血球の動きから生じる動作信号を確定し、そして前記の血管中の赤血球の動きの定量的測定値を出すこととを含む方法を提供する。

【0016】

本発明を、より十分に理解され得るよう、ある好ましい実施態様とともに、下記の図面を参照しながらここに説明する。

【0017】

特定の図面を詳細に参照すると、示された特定のものは、実例として、そして

本発明の好ましい実施態様の説明のためのものであって、最も有用であると考えられ、且つ本発明の原理および概念的局面の容易に理解される説明を提供する理由で示される、ということが力説される。これに関しては、本発明の基本的理解に必要である以上に詳しい本発明の構造的詳細を示すことはせず、図面を用いて成される説明は、如何に本発明のいくつかの形態が実際に具体化され得るかを当業者に明らかにする。

【0018】

[好ましい実施態様の詳細な説明]

第1図では、血管中の血流量を非侵襲的に測定するためのシステムの好ましい実施態様を説明する。説明の目的のためにのみ、本明細書は、実際例として、主に、眼の網膜で実施されるこのような測定に関する。システム2は、良質の（デジタル化された場合に、少なくとも10ビットの使用可能分解能を提供する）画像化手段4、例えば血管画像化光学的集成装置6と組合せたCCDカメラ、例えば説明例の網膜8中の血管において測定が実施される血管を検査する眼底カメラ又は検眼鏡を含む。画像化データは、画像取得インターフェース12、例えばデジタルフレームグラッバーを通してコンピューター10に適用される。コンピューター10はフラッシュ14による手段の画像取得および照明タイミングを制御し、記憶容量も有する。自動画像分析の結果を見る、且つ相互画像分析を可能にするための表示モニター16、および分析結果のハードコピー出力のためのプリンター18が任意に提供される。

【0019】

理解されるように、精密制御方式で画像化血管を照明することが重要である。分析すべき血管の各々の画像化領域に関しては、いくつかの画像化試験を実施する。各試験に関しては、網膜血管系の2つの高分解能、高ビット深画像が、数msec内に得られる。画像間間隔は、5～200 msec、一般的には5～100 msec内である。間隔は、大直径および小直径毛細血管、細静脈および細動脈からの低速対高速動作の抽出を補助するために変えられる。明確な画像を得るために、数msec又はそれより短い光の短時間フラッシュを用いる必要がある。さらに、光のフラッシュは、動作信号の抽出を可能にするために、強さ

がほぼ同一でなければならない。

【0020】

本発明の重要な特徴は、画像化中の眼の照明のパラメーターの精密制御である。いくつかの画像化試験が、各被験者に対して実行される。各試験に関しては、網膜血管系の2つの高分解能、高ビット深画像は、互いに5～200 msecで得られる（間隔は、大直径および小直径毛細血管、細静脈および細動脈からの低速対高速動作の抽出を補助するために変えられる。下記参照）。明確な画像を得るためには、光の短時間フラッシュ（数ミリ秒又はそれ未満）を用いることが有益である。さらに、光のフラッシュは、動作信号の抽出を可能にするために、強さがほぼ同一でなければならない。照明は、この範囲で最も強力に吸光する赤血球と、対応して画像化される相対的に反射性の網膜との間のコントラストを改良するために、主として青色光（400～450 nm）および／又は緑色光（530～580 nm）で構成されるのが有益である。このことにより、網膜の全体的な照明における適応が可能となる。

【0021】

前記の考察により、高安定化フラッシュ装置14が、画像化光学集成装置6内に物理的に統合されるか又は光学ファイバーリード18を介して取り付けられる照明光源とともに、システム中に組み入れられる。このフラッシュ装置は、従来の眼画像化装置に用いられた光源では満たさない本発明の特別な照明タイミングおよび強度要求を満たすよう配置された外部制御電源により動力供給される高性能キセノンフラッシュランプで構成されるのが有益である。フラッシュのタイミングは、コンピューター10の画像取得ソフトウェアにより制御される。

【0022】

網膜上の入射光は、バンドパスフィルター（例えば、400～450 nm又は530～580 nm）を通して、前記のように、コントラストを増大する。フラッシュ照明は眼底撮影に長きに亘って用いられてきたが、大いに強調されるのは、本発明の重要な特徴である短（5～200 msec）フラッシュ間隔およびフラッシュ間安定性の両方である。

【0023】

安定化照明源を注意して用いる場合でも、各々のフラッシュでは再現されない照明パターンの空間的異質性のために、画像に不規則が生じ得る。付加的画像情報なしでは、この種の照明不規則は精密には補償され得ない。本発明は随意に、この情報を得るための手段を含む。

【0024】

照明経路における別のビームスプリット要素、例えば特に部分反射鏡20の使用により、網膜を照明するために用いられる光線の一分画は経路22に沿って進路を変えられて、網膜8と同一画像面に置かれる検量標的24にぶつけられる。検量標的は集束光学系28、30を有するビデオカメラのような二番目の画像化手段26により後ろから画像化される磨りガラスのような平坦、白色半透明表面であり得る。磨りガラス標的は、同一量の照明に関してより吸光性である網膜より明るいために、ビームスプリッター素子20は、全体的照明の小分画のみを進路を変える必要がある。さらに、良好なスペクトル安定性を有する光源に関しては、バンドパスフィルタリングは検量ビームに適用される必要はなく（網膜照明光線に対するように）、進路変更に必要な全体的光の分画をさらに低減する必要はない。

【0025】

検量画像化手段24により観察される画像のフラッシューフラッシュ間の変動は記録され、その情報は、照明強度の全体的および空間的な局在化不規則性の両方に関する補正因子を提供するために用いられる。検量標的から網膜画像化カメラへの背面反射は、それらがビームスプリッターの分別反射により大きく弱められるために、且つそれらが網膜の反射光と同じ補正操作を施されるために、画像取得を妨げない。

【0026】

検量画像化手段24は相対的に安価であり得る、ということに留意すべきである。照明パターンの空間的異質性は鮮明な境界を欠くので、それは網膜画像化手段4の微細画像化分解能を有する必要はない。

【0027】

血管画像化集成装置6の光学系は種々の方法で具体化され得る。前記のように

、それは、網膜を見るための眼底カメラにより構成され得る。検眼鏡は網膜を観察するための代替的手段を提供し得る。血管画像化光学系は、被覆する頭蓋および硬膜が除去された脳の表面の血管を画像化する場合、標準カメラマクロレンズにより具体化され得る。さらに一般的には、内視鏡は、身体内に含入される血管床への視覚的アクセスを得るための明白な手段を提供する。したがって、血流内の個々の赤血球の動作は、画像反射率の追跡可能小変化として検出され得るし、この変化は、直接分析されて、流量に関する定量的および定性的の両方の情報を生じ得る。

【0028】

本発明の画像取得および分析の方法を、第2～6図を参照しながらここで説明する。理解を助けるために、先ず、第2図を参照すると、これは、分析される単一移動中赤血球を含有する假定画像対（パネルAおよびB）を図解する。この例では、2つの小円（移動中の赤血球を表す）が、上2つの画像の中心のわずかに下および左に作られ得る。実像対では、血球の単一フレーム画像は人の眼に全く見えない。それらは、ここでは説明のために誇張されている。

【0029】

AからBを差し引くことにより、又はAをBで割ることによって、結果を再概算して（例えば100の因数を掛ける）、2つの画像間の差が特定の明示され、強調される。差には、小斑点で表されるノイズが含まれるが、しかし血球の動きによる反射率の変化も含まれる。血球の動きは、パネルCにおける暗パッチ／明パッチ対として示される。パッチ対が暗い場合、暗色血球はその初期（パネルA）位置から動いたのであり、画像が明るい場合には、それは新しい（パネルB）位置に移動したのである。2つの位置間の重複領域は、反射率の差がその点では測定されないので、無信号灰色として符号化されたままである。

【0030】

明らかに、画像間差を流量を反映する数に変換するには、動作分析の自動化方法が望ましい。この分析を実行するために用いられる方策の概要を、血管中の赤血球の一団を示す第3図を参照しながら、以下に説明する。パネルDでは、矢印で示した即時方向に血管BSを通して移動する赤血球の一団が認められる。明ら

かに、単一赤血球も示され得る。一団は、方法の普遍性を説明するために示しただけである。パネルEは、数ミリ秒後のこれらの血球の位置を示す。十分に短い時間間隔では、これらの血球の相対的配置および回転は、それらの直接の比較を可能にするのに十分に、画像間で類似する。柔軟である実際の赤血球は、血管を通過する間に、その形状の変換も受け得る。

【0031】

パネルDのフレーム（箱形領域）は、一番目の画像の任意サブ領域を表し、その多くのうちの1つが自動的に検査される。パネルEのフレームは、異なる位置にあるが、しかしそれを含有する全体的画像のその分画は、パネルDのフレームと最も密接に適合するものである。視覚的に、類似性は検出が容易である。下記のような最良適合を選ぶためにいくつかの候補領域を検査する自動化理論大系を用いて、同じ種類の適合化作業が実行される。

【0032】

互いに関係した2つのフレームの置換（パネルEの2組のカーソル線を比較する）は、パネルDのフレームの中心の領域の血球の動作の局所的方向の初期概算を示す。この方法は小サブ領域間の比較のみによっているために、それは画像全体を移動する血球群の全体的形状によらず、それらが血管を通って流れる場合のそれらの相対的位置における瞬間－瞬間の類似性にのみよっている。

【0033】

ここで第4図を参照すると、診断プロセスの画像取得段階中には、40においてオペレーターにより確定されるように、異なる画像間間隔の多数の画像対が得られ、保存され得る（ステップ32～38）、と見られる。異なる流量、例えば毛細血管対細動脈又は正常患者対無酸素性患者は、異なる画像間間隔を用いて最良に検出される。したがって、一連の間隔は、オペレーターの予測および画像化される血管の種類又は、患者における以前の知見に基づいて選択される。間隔の予め設定されたデフォルト範囲も、もちろん用い得る。

【0034】

2つの好ましい種類の分析方法が利用可能である。一方の方法は全自動で、初期パラメーターがオペレーターにより設定されれば、取得画像対の1組は血流量

の単一擬似彩色画像に変換する。他方の方法は2つの表示を提供し、これらにより、オペレーターは、表示モニター16を用いて自動化分析を補充する動作信号を直接見ることができる。本発明の主目的は血流量の定量的報告を提供することであるが、取得画像の直接検査によりこれらの結果を定性的に確証する能力をオペレーターに提供することが、前記の自動的生成結果の妥当性における医者信頼を増加する。さらに、ヒトの脳の解釈力および視覚系は機械視力を大いに上回り、したがって生の動作信号の直接検査が可能であることにより、そうでなければ見過ごされる診断的洞察、例えば徐々に漏出している血管、凝集又はゆがんだ小体、局所的および断続的異流等の診断的検出がなされ得る。

【0035】

画像の分析は、相互作用および自動分析の両方に関して実質的に同一に始まる。非静止器官、例えば網膜の血管を画像化する場合、第5図に示したように2つの予備ステップがある。第一は、あらゆる眼の動きを補正するための、血管系のパターンを基礎にした42での画像の全体的アライメント、第二は、起こり得た照明小変動を補正するための44での画像の画像明度のヒストグラムベースの標準化である。バックグラウンドブランクは、多数のこれらの画像と一緒に平均することにより、46で構築される。このバックグラウンドブランクを次に、42で各々の個々の画像から差し引く。その結果生じる差画像は、主として血流中の赤血球の進行中の動きによるものである各画像のピクセルの低オーダービットの独特の特徴を強調する。差操作を実施するこのステップは、48での動作をさらに分析するための、そして所望により50での分析を保存するための各画像対で利用可能な動作信号を抽出するために重要である。第2図は、図の形態で反射信号を分析するこのステップの重要性を説明する。上2つのパネルAおよびBは、安定であるが複雑なバックグラウンドに対する2つの画像フレーム間で変化し得た単一赤血球の位置を示す。赤血球の丸い輪郭は2つの生画像でははっきりとは見えないが、下パネルCの差画像は、黒および白対のスポットを明示しており、これはそのときの2地点における赤血球の位置を表す。

【0036】

明らかに、このような差画像化ステップは、特質が異なる代替的アルゴリズム